

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Oktober 2003 (02.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/080120 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 47/14**,  
47/22, G01N 33/15, 13/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02872

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. März 2003 (19.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 13 242.9 25. März 2002 (25.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **ABBOTT GMBH & CO. KG** [DE/DE];  
Max-Planck-Ring 2, 65205 Wiesbaden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BREITENBACH, Jörg**  
[DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 95 a, 68199 Mannheim (DE).  
**LIEPOLD, Bernd** [DE/DE]; U1, 8, 68161 Mannheim  
(DE).

(74) Anwälte: **KINZEBACH, Werner** usw.; Reitstötter,  
Kinzebach & Partner (GbR), Sternwartstrasse 4, 81679  
München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

WO 03/080120 A1

(54) Title: TEST SYSTEM FOR EVALUATING THE COMPATIBILITY OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH  
COPOLYMERS

(54) Bezeichnung: TESTSYSTEM ZUR EVALUIERUNG DER KOMPATIBILITÄT BIOLOGISCH AKTIVER SUBSTANZEN  
MIT COPOLYMEREN

(57) Abstract: A test solution agent, a test system and a method for evaluating the compatibility of biologically active substances  
with N-vinylpyrrolidone copolymers are disclosed.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben werden ein Testlösungsmittel, ein Testsystem und ein Verfahren zur Evaluierung der Kom-  
patibilität von biologisch aktiven Substanzen mit N-Vinylpyrrolidon-Copolymeren.

Testsystem zur Evaluierung der Kompatibilität biologisch aktiver  
Substanzen mit Copolymeren

Die vorliegende Erfindung betrifft ein als Testlösungsmittel dienen-  
5 des flüssiges Gemisch sowie ein Testsystem und ein Verfahren zur E-  
valuierung der Kompatibilität biologisch aktiver Substanzen mit N-  
Vinylpyrrolidon-Copolymeren unter Verwendung des flüssigen Gemischs.

10 Feststoffdispersionen, d.h. homogene feinstdisperse Phasen von zwei  
oder mehreren Feststoffen und der Sonderfall der sogenannten festen  
Lösungen (molekulardisperse Systeme), sowie ihr Einsatz in der phar-  
mazeutischen Technologie sind allgemein bekannt, vgl. Chiou und Rie-  
gelman J. Pharm. Sci., 60, 1281 - 1300 (1997).

15 Die Herstellung von festen Lösungen kann mit Hilfe von Schmelze-  
verfahren oder nach dem Lösungsverfahren erfolgen. Als polymerer  
Hilfsstoff für die Herstellung solcher Feststoffdispersionen bzw.  
fester Lösungen eignen sich insbesondere N-Vinylpyrrolidon-Copoly-  
mere, d.h. Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit weiteren ethyle-  
20 nisch ungesättigten Monomeren. Besonders vorteilhaft lassen sich  
feste Lösungen von biologisch aktiven Substanzen auf Basis derar-  
tiger Copolymere durch Schmelzextrusion herstellen, wie beispiels-  
weise in der EP-A 240 904 beschrieben ist.

25 Die Herstellung von Schmelzextrudaten stellt jedoch Mindestanfor-  
derungen an die eingesetzten Mengen. Stehen nur kleinere Wirkstoff-  
mengen zur Verfügung, so lässt sich nicht mit Sicherheit vorher-  
sagen, ob ein Wirkstoff zusammen mit dem gewählten Copolymer eine  
feste Lösung bilden wird. Gerade bei der Entwicklung von Arznei-  
30 mittel auf der Basis neuer Wirkstoffe stehen jedoch häufig nur klei-  
nere Mengen des Wirkstoffs zur Verfügung, so dass die Möglichkeit  
einer Vorhersage mit Hilfe eines einfachen Testsystems außer-  
ordentlich wünschenswert ist.

35 Ebenfalls wünschenswert ist die Möglichkeit, hinsichtlich der Stabi-  
lität von festen Lösungen oder Feststoffdispersionen Vorhersagen  
treffen zu können. In Abhängigkeit von der Kompatibilität des Wirk-  
stoffs mit dem Copolymer kann es nämlich zur Entmischung der vorher  
homogenen dispersen Phase oder zur Rekristallisation des Wirkstoffs

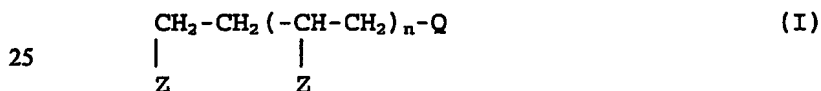
kommen. Eine solche Phasenseparation oder Rekristallisation ist wegen der damit verbundenen Änderung der Homogenität und des Freisetungsverhaltens unerwünscht.

- 5 Die EP-A 0987549 offenbart ein Testsystem zur Charakterisierung der Verträglichkeit von biologisch aktiven Substanzen mit Polyvinylpyrrolidon in einer Feststoffdispersion.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Test-  
 10 system anzugeben, mit dessen Hilfe die Kompatibilität von biologisch aktiven Substanzen und N-Vinylpyrrolidon-Copolymeren auf einfache Weise vorhergesagt werden kann.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Lösungseigenschaften  
 15 von N-Vinylpyrrolidon-Copolymeren durch ein flüssiges Gemisch von 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan mit bestimmten Verbindungen simuliert werden können, die strukturelle Ähnlichkeit mit den im Copolymer vorhandenen Comonomereinheiten aufweisen.

- 20 Die Erfindung betrifft daher ein flüssiges Gemisch, das  
 a) 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan und  
 b) wenigstens eine Verbindung der Formel I



enthält, worin

Q für CH<sub>2</sub>-Z, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z oder CHZ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

30 n für 0, 1, 2 oder 3 steht, und

die Reste Z für C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyloxy-carbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyloxy-carbonyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-carbonyl oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammonium-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-carbonyl stehen.

35

In der Formel I sind vorzugsweise alle vorkommenden Reste Z identisch. "Flüssiges Gemisch" soll für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung bedeuten, dass das Gemisch zumindest bei leicht erhöhter Temperatur, z.B. bei 45 °C, vorzugsweise bereits bei Raumtemperatur

40 flüssig vorliegt.

Das flüssige Gemisch dient als Testlösungsmittel, das die Lösungseigenschaften des N-Vinylpyrrolidon-Copolymers simuliert. Das flüssige Gemisch enthält die Komponenten a) und b) üblicherweise in einem Gewichtsverhältnis von 10 : 1 bis 1 : 10, vorzugsweise 5 : 1 bis 1 : 5.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Testsystem zur Evaluierung der Kompatibilität einer biologisch aktiven Substanz mit einem Copolymer, das Einheiten des N-Vinylpyrrolidons und wenigstens eines ethylenischen ungesättigten Monomers der Formel II umfasst



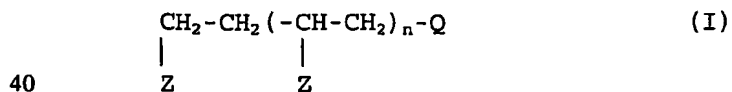
worin R für Wasserstoff oder Methyl steht und Z' die oben für Z angegebene Bedeutung hat, wobei das Testsystem das vorstehend definierte flüssige Gemisch und wenigstens eine biologisch aktive Substanz umfasst.

Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Evaluierung der Kompatibilität einer biologisch aktiven Substanz mit einem N-Vinylpyrrolidon-Copolymer, wobei das Copolymer Einheiten des N-Vinylpyrrolidons in einem Gewichtsanteil  $x_{vp}$  und Einheiten wenigstens eines ethylenisch ungesättigten Monomers der Formel II



worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, Z' für C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-carbonyloxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyloxycarbonyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammonium-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl stehen, in einem Gewichtsanteil  $x_m$  umfasst, bei dem man

a) ein Testlösungsmittel zubereitet, das 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan in einem Gewichtsanteil  $x_{vp}$  und eine Verbindung der Formel I in einem Gewichtsanteil  $x_m$  enthält,



worin Q für  $\text{CH}_2\text{-Z}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$  oder  $\text{CH}_2\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  steht, n für 0, 1, 2 oder 3 steht, die Reste Z identisch sind und dem Rest Z' entsprechen,

- 5 b) die biologisch aktive Substanz mit dem Testlösungsmittel in Kontakt bringt, und  
c) das Phasenverhalten des Gemisches und/oder die Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz in dem Testlösungsmittel bestimmt.

- 10  $x_{VP}$  beträgt im Allgemeinen 10 bis 90 Gew.-%, meist 30 bis 70 Gew.-%.  
 $x_M$  beträgt im Allgemeinen 90 bis 10 Gew.-%, meist 70 bis 30 Gew.-%.  
Ist mehr als ein Monomer der Formel II vorhanden, so sind für  $x_M$  die individuellen Beiträge der unterschiedlichen Monomere  $x_{M1}$ ,  $x_{M2}$ , ... zu setzen.

15

Die Reste Z bzw. Z' stehen vorzugsweise für  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylcarbonyloxy}$ , Carboxyl,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyloxycarbonyl}$  oder  $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Hydroxyalkyloxycarbonyl}$ . Wenn Z oder Z' für  $\text{Tri}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})\text{ammonium-C}_2\text{-C}_4\text{-alkyloxycarbonyl}$  stehen, sind sie von einem Äquivalent eines pharmazeutisch akzeptablen Anions begleitet, wie Hydroxid, Sulfat, Hydrogensulfat, Carbonat, Hydrogencarbonat, einem Halogenid, insbesondere Chlorid, dem Anion einer organischen Säure wie Acetat, Lactat, Fumarat, oder dergleichen. Wenn Z oder Z' für Carboxyl stehen, kann die Carboxylgruppe auch ganz oder teilweise neutralisiert sein, wobei als ladungsausgleichende Kationen pharmazeutisch akzeptable Kationen wie

20 tablen Anions begleitet, wie Hydroxid, Sulfat, Hydrogensulfat, Carbonat, Hydrogencarbonat, einem Halogenid, insbesondere Chlorid, dem Anion einer organischen Säure wie Acetat, Lactat, Fumarat, oder dergleichen. Wenn Z oder Z' für Carboxyl stehen, kann die Carboxylgruppe auch ganz oder teilweise neutralisiert sein, wobei als ladungsausgleichende Kationen pharmazeutisch akzeptable Kationen wie

25 Alkalimetall- oder Erdalkalimetallionen, z.B. Natrium oder Kalium, oder unsubstituierte oder substituierte Ammoniumionen, wie Dimethylammonium, Trimethylammonium, Diethanolammonium und dergleichen, in Betracht kommen.

30

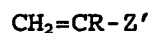
- 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan kann durch Dimerisierung von N-Vinylpyrrolidon unter sauren Reaktionsbedingungen und nachfolgende Hydrierung des erhaltenen 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butens zum 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan erhalten werden (vgl. Breitenbach et al., Naturwissenschaften 42, 955,155; 440). 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan stellt eine ölige, farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 205 bis 215° C (0,2 mbar) dar.
- 35

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind entweder handels-  
üblich oder können auf einfache Weise hergestellt werden. Mit Erfolg  
wurden beispielsweise 1,3-Diacetoxybutan und insbesondere 1,4-Di-  
acetoxybutan als Verbindung der Formel I eingesetzt. Verbindungen  
5 der Formel I können z.B. durch Veresterung von Polyolen wie 1,3-  
Butandiol, 1,4-Butandiol oder 1,3,5-Pentantriol mit Carbonsäuren wie  
Essigsäure oder deren Derivaten oder durch Veresterung von Poly-  
carbonsäuren wie Glutarsäure oder Adipinsäure mit geeigneten Alko-  
holen erhalten werden.

10

Als Copolymere, deren Kompatibilität mit biologisch aktiven Sub-  
stanzen mit Hilfe des erfindungsgemäßen Testsystems evaluiert werden  
kann, kommen Copolymere des N-Vinylpyrrolidon mit ethylenisch unge-  
sättigten Monomeren der Formel II

15



(II)

in Betracht, worin R für Wasserstoff oder Methyl steht und Z' für C<sub>1</sub>-  
C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-  
20 Hydroxyalkyloxycarbonyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl  
oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammonium-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl steht.

Als Monomere der Formel II lassen sich Vinylester von C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkan-  
carbonsäuren, wie Vinylacetat oder Vinylpropionat, Acryl- oder Meth-  
25 acrylsäure, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylester der Acrylsäure oder Methacrylsäure, wie  
Methylacrylat, Methylmethacrylat, Ethylacrylat, Ethylmethacrylat, C<sub>2</sub>-  
C<sub>4</sub>-Hydroxyalkyl(meth)acrylate, wie Hydroxyethylacrylat, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
alkyl)amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl(meth)acrylate, wie Dimethylaminopropyl-  
acrylat, oder (Meth)acryloyloxy-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl -tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammonium-  
30 salze, wie Acryloyloxypropyl-trimethylammonium-chlorid, anführen.

Zu den bevorzugten Copolymeren zählen solche von N-Vinylpyrrolidon  
und Vinylacetat, insbesondere in einem Gewichtsverhältnis von 70 :  
30 bis 30 : 70; und Copolymere des N-Vinylpyrrolidons mit Methyl-  
35 methacrylat, insbesondere in einem Gewichtsverhältnis von 20 : 80  
bis 55 : 45.

Die Copolymere weisen im Allgemeinen einen K-Wert nach Fikentscher  
von 10 bis 110, insbesondere von 20 bis 80 auf.

Der Rest Z in der Verbindung der Formel I wird entsprechend dem Rest Z' im Comonomer des zu simulierenden Copolymers gewählt. So dient ein Gemisch von 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan mit 1,4-Diacetoxylbutan beispielsweise zur Simulation der Lösungseigenschaften von N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymeren. Selbstverständlich kann das zu simulierende Copolymer auch zwei oder mehrere unterschiedliche Monomere der Formel II enthalten. Zur Zubereitung des Testlösungsmittels werden dann zwei oder mehrere unterschiedliche Verbindungen der Formel I mit entsprechend gewählten Resten Z als Komponente b) eingesetzt.

Kompatibilität beziehungsweise Verträglichkeit im Sinne der vorliegenden Anmeldung bezeichnet die Fähigkeit einer Substanz, mit dem N-Vinylpyrrolidon-Copolymer eine homogene, stabile Feststoffdispersion auszubilden, wobei diese Feststoffdispersion insbesondere eine feste Lösung, das heißt eine molekulardisperse Verteilung der Komponenten ineinander, darstellt. Das Testsystem eignet sich prinzipiell für alle pharmazeutischen Wirkstoffe, Pflanzenschutzmittel, Nahrungsergänzungsmittel oder kosmetische Wirkstoffe. Weiterhin lassen sich auch Waschmittel oder Farbstoffe auf ihre Verträglichkeit mit den Copolymeren untersuchen. Auch der Einfluss von Formulierungshilfsmitteln, die selbst nicht biologisch aktiv sind, wie Zucker, Zuckeralkoholen, Solubilisatoren, wie Tensiden, oder weiteren polymeren Hilfsmitteln, kann untersucht werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst ein Testlösungsmittel zubereitet. Das Testlösungsmittel enthält 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan und eine Verbindung der Formel I in einem Gewichtsverhältnis, das dem von N-Vinylpyrrolidon und Comonomer(en) im zu simulierenden Copolymer entspricht. Es wird dann die Löslichkeit der zu untersuchenden biologisch aktiven Substanz bei einer bestimmten Temperatur, meist Raumtemperatur, in dem flüssigen Gemisch beurteilt. Man kann die Löslichkeit quantitativ bestimmen, z.B. in Gew.-%, bezogen auf das Gewicht von Testlösungsmittel und biologisch aktiver Substanz. In vielen Fällen ist eine Aussage darüber ausreichend, ob die Löslichkeit größer oder kleiner ist als ein bestimmter Wert. Hierzu wird eine vorbestimmte Menge der biologisch aktiven Substanz mit dem Testlösungsmittel in Kontakt gebracht. Die Mengen-

verhältnisse sind im Prinzip frei wählbar. Es empfiehlt sich jedoch, die Konzentrationsbereiche in dem Testsystem so zu wählen, dass sie den für Extrudatformen typischen Wirkstoffgehalt entsprechen, also im Allgemeinen 0,1 bis 70 Gew.-% bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% an biologische aktiver Substanz, bezogen auf das Gesamtgewicht des Testsystems.

Die biologisch aktive Substanz wird üblicherweise eingewogen, mit dem Testlösungsmittel versetzt und vorzugsweise durchmischt, z.B. mit einem Labormagnetrührer bei 5 bis 2000 Upm gerührt oder mit Ultraschall oder einem Vortex-Homogenisator behandelt. Zur Beschleunigung der Auflösung kann man das Testsystem auch erwärmen. Bevorzugt erfolgt das Erwärmen so, dass es in etwa der Aufheizrate in einer Schmelzformulierung entspricht, also mit 0,5 bis 5° C/min. Vorzugsweise wird das Testsystem auf maximal 140° C, z.B. auf eine Temperatur im Bereich von 45 bis 140 °C oder 110 bis 140 °C, erwärmt. Im Einzelfall kann man aber auch bis zum Siedepunkt des flüssigen Gemisches erwärmen. Anschließend lässt man das Testsystem auf die Bestimmungstemperatur, meist Raumtemperatur, abkühlen.

Man beurteilt dann das Phasenverhalten des Gemisches, d.h. durch visuelle, spektroskopische und/oder thermoanalytische Untersuchung der erhaltenen Mischung stellt man fest, ob die biologisch aktive Substanz mit dem flüssigen Gemisch eine einheitliche Phase zu bilden vermag.

Die visuelle Betrachtung erfolgt beispielsweise mit einem Mikroskop, wie einem üblichen Lichtmikroskop. Dabei wird festgestellt, ob sich eine klare Lösung gebildet hat. Neben der visuellen Betrachtung eignet sich auch eine spektroskopische Untersuchung des Testsystems. Z.B. kann man das Testsystem mit Hilfe der konfokalen Ramanspektroskopie auf seinen amorphen Charakter untersuchen. Außerdem eignet sich die Methode der Differentialscanningkalorimetrie. Aus dem Vorliegen einer einheitlichen Phase lässt sich schließen, dass die Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz größer ist, als die Konzentration der Substanz im Lösungsversuch. Umgekehrt kann aus dem Auftreten einer Phasenseparation auf eine geringere Löslichkeit geschlossen werden.



Zur quantitativen Bestimmung der Löslichkeit kann man z.B. wie folgt vorgehen:

a) Es wird eine Konzentrationsreihe hergestellt, indem man in Parallelversuchen verschiedene Mengen an biologisch aktiver Substanz mit einer konstanten Menge Testlösungsmittel in Kontakt bringt. Nach einer Äquilibrationszeit über eine definierte Zeitspanne bei einer gegebenen Temperatur, vorzugsweise unter Durchmischung, z.B. 24 Stunden unter Rühren oder 30 min unter Ultraschallbehandlung, wird ermittelt, bis zu welcher maximalen Konzentration klare Lösungen erhalten werden. Die Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz liegt zwischen den Konzentrationen, für die noch eine klare Lösung bzw. keine klare Lösung mehr erhalten wird.

b) Man versetzt eine Menge der biologisch aktiven Substanz mit einer zur vollständigen Auflösung nicht ausreichenden Menge des Testlösungsmittels bzw. gibt solange weitere Mengen an biologisch aktiver Substanz zur Lösung, bis sich die zugegebene Menge nicht mehr vollständig löst. Nach einer Äquilibrationszeit über eine definierte Zeitspanne bei einer gegebenen Temperatur, vorzugsweise unter Durchmischung, z.B. 24 Stunden unter Rühren oder 30 min unter Ultraschallbehandlung, wird eine Probe des klaren Überstands entnommen. Hierzu kann man den Ansatz vorher zentrifugieren, z.B. mit Hilfe einer Ultrazentrifuge bei 8000 bis 12000 Upm. In der Probe des klaren Überstands wird die Konzentration der biologisch aktiven Substanz z.B. durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Der gefundene Wert entspricht der Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz.

Anhand der vorstehend genannten Methoden kann abhängig von den Äquilibrationsbedingungen die thermodynamische Sättigungslöslichkeit oder der maximale (kinetische) Löslichkeit bestimmt werden.

Die nach 24 Stunden bei Raumtemperatur ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ermittelte Löslichkeit entspricht im Wesentlichen der thermodynamischen Sättigungslöslichkeit der biologisch aktiven Substanz. Dieser Löslichkeitswert ist ein Maß für die thermodynamische Sättigungslöslichkeit der biologisch aktiven Substanz in der Matrix des Copolymers bei Raumtemperatur. Feste Lösungen von biologisch aktiven Substanzen sind thermodynamisch stabil, wenn die Wirkstoffbeladung unterhalb

der thermodynamischen Sättigungslöslichkeit der biologisch aktiven Substanz in der Matrix liegt.

Durch Energieeintrag kann die Wirkstoffbeladung in festen Lösungen jedoch stark erhöht werden. Die maximal erreichbare Wirkstoffbeladung einer gegebenen Matrix eines Copolymer kann mit dem erfindungsgemäßen Testsystem vorhergesagt werden, indem man die Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz gemäß einer der vorstehenden Methoden a) oder b) bestimmt, wobei man die Äquilibration unter Erwärmen auf eine Temperatur von z.B. bis zu 140° C, insbesondere 110 bis 140° C, oder unter Ultrabeschallung durchführt.

Das erfindungsgemäße Testsystem gestattet auch die Vorhersage des Rekristallisationsverhaltens. Vor allem bei Testsystemen, bei denen durch Energieeintrag, z.B. Erwärmen oder Ultrabeschallung, höhere Wirkstoffbeladungen als die thermodynamische Sättigungslöslichkeit eingestellt wurden, stellt das Rekristallisationsverhalten nach Beendigung des Energieeintrags bzw. nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur ein wichtiges Kriterium dar. Testsysteme, in denen die biologisch aktive Substanz nicht unmittelbar rekristallisiert, werden auf Langzeitstabilität untersucht. Hierzu können beispielsweise folgende Bedingungen angewandt werden:

- Stehenlassen bei Raumtemperatur über 24 Stunden,
- Lagerung über einen Monat, 3 Monate, 6 Monate in Klimazone 2 (25 °C, 60% relative Luftfeuchte) oder Klimazone 4 (20 °C, 70% relative Luftfeuchte), oder
- Streßlagerung bei 40 °C, 75% relative Luftfeuchte über bis zu 6 Monate.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Testsystems lässt sich auch der Einfluß von Hilfsstoffen oder eine löslichkeitserhöhende oder löslichkeitserniedrigende Wirkung der Gegenwart einer zweiten oder weiteren biologisch aktiven Substanz auf die Löslichkeit einer ersten biologisch aktiven Substanz in der Matrix des Copolymers untersuchen. Dazu werden diese Hilfsstoffe, z.B. Solubilisatoren beziehungsweise weitere biologisch aktive Substanzen, neben der zu testenden biologisch aktiven Substanz dem Testlösungsmittel zugesetzt. Danach können wiederum die thermodynamische Sättigungslöslichkeit

und/oder die maximale Löslichkeit bestimmt werden, wie oben angegeben.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher veranschaulicht.

Beispiel 1: Thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir in einer Matrix eines Copolymers von N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat (60:40)

10

Das Copolymer wurde durch ein Gemisch von 1,3-Bis(pyrrolidon-1-yl)-butan und 1,4-Diacetoxybutan im Gewichtsverhältnis von 6 : 4 simuliert.

15 Methode a)

In Parallelversuchen wurde der Wirkstoff in Glasflaschen eingewogen und mit dem Testlösungsmittel aufgefüllt, entsprechend den in der nachstehenden Tabelle angegebenen Konzentrationen (alle Konzentrationen in Gew./Gew.). Sämtliche sieben Proben wurden mit einem

20 Magnetrührstäbchen versehen und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch visuelle Beobachtung stellte man fest, dass der Wirkstoff bis 24,1% klar löslich war; der Versuch mit 26,0% zeigte unvollständige Auflösung. Die Sättigungslöslichkeit lag daher zwischen 24,1 und 26,0 Gew.-%.

25

Lopinavir [%]	20,2	21,9	24,1	26,0	29,5	33,9	36,3
Klare Lösung	+	+	+	-	-	-	-

Methode b)

In einer alternativen Bestimmungsmethode wurden 150 mg Lopinavir mit 350 mg des Testlösungsmittels versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Probe eine Minute bei

30 12000 Upm zentrifugiert. Der klare Überstand wurde mittels HPLC untersucht. Man fand eine Löslichkeit von 24,9 Gew.-%.

Methode c)

35 Zur Bestimmung der maximalen Löslichkeit wurden 60 mg Lopinavir mit 140 mg des Testlösungsmittels versetzt und 30 min bei Raumtemperatur

mit Ultraschall behandelt. Anschließend wurde die Probe 10 min bei 10000U pm zentrifugiert. Eine Probe des klaren Überstands wurde mittels HPLC untersucht. Man fand eine maximale Löslichkeit von 39,72 Gew.-%. Die Restmenge der Probe wurde 4 Wochen bei Raumtemperatur  
 5 gelagert. Dann wurde eine weitere Probe des Überstands entnommen und per HPLC untersucht. Man fand eine Konzentration von 28,87 Gew.-%.

Beispiel 2: Thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir unter Einfluß von Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat (Cremophor RH 40®)  
 10

Beispiel 1a) wurde wiederholt, wobei jedoch die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Konzentrationen verwendet wurden und das Testlösungsmittel 5 Gew.-% Cremophor RH 40 enthielt. Man ermittelte eine  
 15 Sättigungslöslichkeit zwischen 22,0 und 26,0%.

Lopinavir [%]	20,0	22,0	23,7	26,0	30,0	33,0	35,8
Cremophor [%] *	5	5	5	5	5	5	5
Klare Lösung	+	+	+	-	-	-	-

\* bezogen auf das Testlösungsmittel

20 Beispiel 1b) wurde wiederholt, wobei jedoch das Testlösungsmittel 5 Gew.-% Cremophor RH 40 enthielt. Es wurde eine Löslichkeit von 22,8% ermittelt.

Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Testsystems konnte gezeigt werden,  
 25 dass Cremophor RH 40 die thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir senkt.

Beispiel 3: Thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir unter Einfluß von Ritonavir  
 30

Es wurde eine Wirkstoffvormischung der beiden oben genannten Wirkstoffe in ein Gewichtsverhältnis von 4 : 1 hergestellt. Mit dieser

Wirkstoffmischung wurde Beispiel 1a) wiederholt, wobei die Konzentration wie in der nachstehenden Tabelle waren.

Lopinavir [%]	19,2	20,6	23,9	27,8
Ritonavir [%]	4,8	5,2	6	6,9
Wirkstoff ges. [%]	24,0	25,8	29,9	34,7
Klare Lösung	+	+	-	-

5

Beispiel 1b) wurde mit der vorstehend genannten Wirkstoffmischung wiederholt. Im klaren Überstand wurden mittels HPLC 21,3 Gew.-% Lopinavir ermittelt. Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Testsystems konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart von Ritonavir die thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir senkt.

10

Beispiel 4: Thermodynamische Sättigungslöslichkeit von Lopinavir unter Einfluß von Ritonavir und Cremophor RH 40

15

Beispiel 3a) wurde wiederholt, wobei die in der nachstehenden Tabelle angegebenen Konzentrationen verwendet und das Testlösungsmittel 10 Gew.-% Cremophor RH 40 enthielt. Die visuelle Bestimmung der Konzentrationsreihe führte zu einer thermodynamischen Sättigungslöslichkeit der Wirkstoffmischung zwischen 23,6% und 28,0%. Die HPLC-Methode führte zu einem Ergebnis von 21,7% für Lopinavir.

20

Lopinavir [%]	14,2	15,8	18,9	22,4
Ritonavir [%]	3,6	4,0	4,7	5,6
Wirkstoff ges. [%]	17,8	19,8	23,6	28,0
Cremophor [%] *	10	10	10	10
Klare Lösung	+	+	+	-

\* bezogen auf das Testlösungsmittel

25

### Beispiel 5: Schmelzextrusion

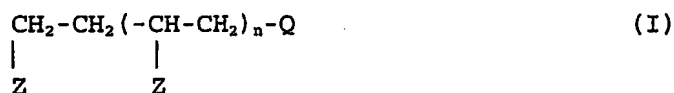
Es wurde eine Formulierung für die Schmelzextrusion hergestellt, die 18,7 Gew.-Teile Lopinavir, 4,7 Gew.-Teile Ritonavir, 10,0 Gew.-Teile  
5 Cremophor RH 40 und 100 Gew.-Teile N-Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer (60:40) enthielt. Bei der Schmelzextrusion dieser Formulierung mittels eines beheizten Doppelschneckenextruders wurden stabile feste Lösungen erhalten. Nach 8 Monaten Lagerung bei Raumtemperatur wurden die Extrudate röntgenographisch untersucht. Beide  
10 Wirkstoffe lagen röntgenamorph vor, d.h. es fand keine Rekristallisation eines Wirkstoff statt. Entsprechend der Vorhersage des Testsystem liegt eine stabile feste Lösung der Wirkstoffe vor.

## Patentansprüche

1. Flüssiges Gemisch, enthaltend

a) 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan und

5 b) wenigstens eine Verbindung der Formel I



10

worin

Q für  $\text{CH}_2\text{-Z}$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Z}$  oder  $\text{CHZ-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$  steht,

n für 0, 1, 2 oder 3 steht, und

15 die Reste Z für  $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkylcarbonyloxy}$ , Carboxyl,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl-oxycarbonyl}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-Hydroxyalkyloxycarbonyl}$ ,  $\text{Di(C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl)amino-}$   
 $\text{C}_2\text{-C}_4\text{-alkyloxycarbonyl}$  oder  $\text{Tri(C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl)ammonium-C}_2\text{-C}_4\text{-alkyloxycarbonyl}$  stehen.

20 2. Gemisch nach Anspruch 1, wobei es sich bei der Komponente b) um 1,4-Diacetoxybutan handelt.

3. Gemisch nach Anspruch 1 oder 2, worin die Komponenten a) und b) in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 1:10 vorliegen.

25 4. Testsystemsystem zur Evaluierung der Kompatibilität einer biologisch aktiven Substanz mit einem Copolymer, das Einheiten von N-Vinylpyrrolidon und wenigstens eines ethylenischen ungesättigten Momomers der Formel II umfasst

30



35 worin R für Wasserstoff oder Methyl steht und Z' die in Anspruch 1 für Z angegebene Bedeutung hat, wobei das Testsystem ein flüssiges Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und wenigstens eine biologisch aktive Substanz umfasst.

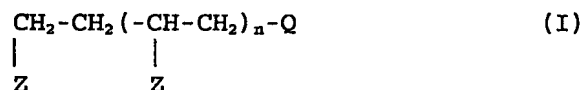
5. Testsystem nach Anspruch 4, enthaltend 10 bis 70 Gew.-% an biologisch aktiver Substanz.

6. Testsystem nach Anspruch 4 oder 5, außerdem enthaltend wenigstens ein Formulierungshilfsmittel.
7. Verfahren zur Evaluierung der Kompatibilität einer biologisch aktiven Substanz mit einem N-Vinylpyrrolidon-Copolymer, das Einheiten des N-Vinylpyrrolidons in einem Gewichtsanteil  $x_{vp}$  und Einheiten wenigstens eines ethylenisch ungesättigten Monomers der Formel II



worin R für Wasserstoff oder Methyl steht, Z' für C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl-, carbonyloxy, Carboxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxy-alkyloxycarbonyl, Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)amino-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl oder Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)ammonium-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxycarbonyl stehen, in einem Gewichtsanteil  $x_m$  umfasst, bei dem man

- a) ein Testlösungsmittel zubereitet, das 1,3-Bis-(pyrrolidon-1-yl)-butan in einem Gewichtsanteil  $x_{vp}$  und eine Verbindung der Formel I in einem Gewichtsanteil  $x_m$  enthält,



worin Q für CH<sub>2</sub>-Z, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Z oder CHZ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht, n für 0, 1, 2 oder 3 steht, die Reste Z identisch sind und dem Rest Z' entsprechen,

- b) die biologisch aktive Substanz mit dem Testlösungsmittel in Kontakt bringt, und
- c) das Phasenverhalten des Gemisches und/oder die Löslichkeit der biologisch aktiven Substanz in dem Testlösungsmittel bestimmt.

8. Verfahren nach Anspruch 7 bei dem man das Phasenverhalten des Gemisches visuell, spektroskopisch und/oder thermoanalytisch untersucht.



9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, bei dem man das Gemisch aus biologisch aktiver Substanz und Testlösungsmittel auf eine Temperatur von bis zu 140° C erwärmt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02872

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/14 A61K47/22 G01N33/15 G01N13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 196 41 437 A (BASF AG)	1,2,4-6
A	9 April 1998 (1998-04-09) page 7, line 29 - line 35 page 10; example 7	3
Y	US 3 389 174 A (NASH ET AL.)	1,2,4-9
A	18 June 1968 (1968-06-18) column 2; example 7	3
Y	EP 0 987 549 A (BASF AKTIENGESellschaft)	1,2,4-9
	22 March 2000 (2000-03-22) the whole document	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2003

Date of mailing of the international search report

11/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02872

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19641437	A	09-04-1998	DE 19641437 A1	09-04-1998
			AT 218888 T	15-06-2002
			BR 9712221 A	31-08-1999
			DE 59707524 D1	18-07-2002
			DK 934080 T3	15-07-2002
			WO 9815291 A1	16-04-1998
			EP 0934080 A2	11-08-1999
			ES 2178763 T3	01-01-2003
			JP 2001501941 T	13-02-2001
			KR 2000048944 A	25-07-2000
			US 6497886 B1	24-12-2002
US 3389174	A	18-06-1968	US 3219529 A	23-11-1965
			US 3389175 A	18-06-1968
EP 987549	A	22-03-2000	DE 19842914 A1	23-03-2000
			EP 0987549 A2	22-03-2000

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02872

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K47/14 A61K47/22 G01N33/15 G01N13/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 196 41 437 A (BASF AG)	1,2,4-6
A	9. April 1998 (1998-04-09) Seite 7, Zeile 29 - Zeile 35 Seite 10; Beispiel 7	3
Y	US 3 389 174 A (NASH ET AL.)	1,2,4-9
A	18. Juni 1968 (1968-06-18) Spalte 2; Beispiel 7	3
Y	EP 0 987 549 A (BASF AKTIENGESellschaft)	1,2,4-9
	22. März 2000 (2000-03-22) das ganze Dokument	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02872

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19641437	A	09-04-1998	DE	19641437 A1	09-04-1998
			AT	218888 T	15-06-2002
			BR	9712221 A	31-08-1999
			DE	59707524 D1	18-07-2002
			DK	934080 T3	15-07-2002
			WO	9815291 A1	16-04-1998
			EP	0934080 A2	11-08-1999
			ES	2178763 T3	01-01-2003
			JP	2001501941 T	13-02-2001
			KR	2000048944 A	25-07-2000
			US	6497886 B1	24-12-2002
US 3389174	A	18-06-1968	US	3219529 A	23-11-1965
			US	3389175 A	18-06-1968
EP 987549	A	22-03-2000	DE	19842914 A1	23-03-2000
			EP	0987549 A2	22-03-2000